

# O TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO O PAPEL NA INSULINO-RESISTÊNCIA

ANA LUÍSA PIRES ESTEVES

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
Artigo de Revisão Bibliográfica

ORIENTADOR: Rui Manuel Fonseca Morais Carvalho

Porto, 6 de Junho de 2013

ANA LUÍSA PIRES ESTEVES

**O TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO  
O PAPEL NA INSULINO-RESISTÊNCIA**

Dissertação de Mestrado  
Integrado em Medicina  
submetida no Instituto de  
Ciências Biomédicas Abel  
Salazar.

Ano letivo 2012/2013

Orientador: Rui Manuel  
Fonseca Morais Carvalho  
Categoria: Assistente  
Graduado de Endocrinologia  
do ICBAS/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar, Rua  
de Jorge Viterbo Ferreira, nº  
228, 4050-313 Porto.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, irmão e restante família, por acreditarem sempre em mim, pelo apoio incondicional e transmissão de confiança, pela dedicação e carinho que constantemente me demonstram.

Ao Dr. Rui Carvalho, pela simpatia, disponibilidade, empenho e orientação, que contribuíram para o enriquecimento da minha formação académica e científica e foram determinantes na elaboração desta Tese.

## Índice

Resumo .....	8
Abstract .....	9
Introdução.....	10
1. O TECIDO ADIPOSEO como ÓRGÃO ENDÓCRINO .....	11
2. O TECIDO ADIPOSEO e a INSULINO-RESISTÊNCIA .....	13
2.1. Obesidade, Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólico .....	17
2.2. Obesidade: A Adaptação do Tecido Adiposo.....	20
2.3. O Papel das Adipocinas e do Sistema Imunitário .....	22
2.3.1. As Adipocinas Major .....	25
2.3.1.1. Adiponectina.....	25
2.3.1.2. Leptina.....	29
2.3.1.3. Resistina.....	31
2.3.2. As Adipocinas Minor .....	32
3. REGULAÇÃO INTER-ADIPOCINAS .....	36
Conclusão.....	39
Referências Bibliográficas.....	40

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Adipocinas Anti-Inflamatórias.....	33
Tabela 2 – Adipocinas Pró-Inflamatórias.....	34

## Índice de Figuras

Figura 1 – O papel do Tecido Adiposo na Insulino-Resistência .....	16
Figura 2 - Tecido Adiposo, Síndrome Metabólico e Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	19
Figura 3 – Resposta Imunitária no Tecido Adiposo .....	24
Figura 4 – Adiponectina: Marcador Bioquímico da Função Adipocitária.....	28
Figura 5 –Adipocinas <i>minor</i> : Origem Celular Primária & Propriedade Inflamatória.....	32
Figura 6 – A Complexa Regulação Inter-Adipocinas .....	38

## Lista de Abreviaturas

TA – Tecido Adiposo  
IR – Insulino-Resistência  
DM tipo 2 – Diabetes Mellitus tipo 2  
SM – Síndrome Metabólico  
TAS – Tecido Adiposo Subcutâneo  
TAV – Tecido Adiposo Visceral  
IMC – Índice de Massa Corporal  
TM – Tecido Muscular  
IG – Intolerância à Glicose  
a.a - aminoácidos  
GLUT-4 – Transportadores de Glicose-4  
IRSs 1/2 – *Insulin Receptor Substrate 1/2*  
AGL – Ácidos Gordos Livres  
TG – Triglicerídeos  
DAG – Diacilglicerol  
AG – Ácidos Gordos  
ATP – *Adenosine Triphosphate*  
NADP – *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*  
ERO – Espécies Reativas de Oxigênio  
VCAM/ICAM – Moléculas de adesão intercelular  
JNK1 – *C-Jun N-terminal Kinase*  
IkkB – *Inhibitor of KappaB Kinase Beta*  
NF-kB – *Nuclear Factor kappa B*  
TLR's – *Toll-Like Receptors*  
HTA – Hipertensão Arterial  
DCV – Doença Cardiovascular  
NO – Óxido nítrico  
NHANESIII - *National Health and Nutrition Examination Study III*  
PA – Perímetro Abdominal  
MCP-1 - *Monocyte Chemotactic Protein-1*  
FABP4/aP2 - *Fatty Acid-Binding Protein-4* ou proteína adipocitária 2 – aP2  
IL-1, -6, -10 – Interleucinas 1, 6, 10

TNF- $\alpha$  – *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*   
CER-A – Componentes do Eixo Renina - Angiotensina  
PAI-1 - *Plasminogen Activator Inhibitor-1*  
RBP-4 - *Retinol Binding Protein-4*  
ASP – *Acylation Stimulating Protein*  
PGE2 – Prostaglandina E2  
PCR – Proteína-C Reativa  
LT – Leucotrienos  
5-LO – Enzima 5-lipooxigenase  
AdipoR 1,2 – Recetores da Adiponectina 1,2  
AMPK – *Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase*  
PPAR – *Peroxisome Proliferator-activated Receptor*  
LDL/ HDL – *Low/ High Density Lipoprotein*  
EGL - Esfingolípida  
S1P – Esfingosina cinase 1  
TZD – Tiazolidinedionas  
POMC - Pró-opiomelanocortina  
AGRP - *Agouti Related Peptide*  
JAK/STAT – *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*  
LEP – Gene da Leptina  
LEPR – Recetor da Letina no TA  
SOCS-3 – *Supressor of Cytocine Signaling-3*  
GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofina  
p38, p44/42 MAPK – p38, p44/42 *Mitogen-Activated Protein Kinase*  
ERK – *Extracellular-Signal-Regulated Kinase*

## Resumo

O tecido adiposo é atualmente visto como parte funcionante do sistema endócrino, produzindo grande número de adipocinas, que desempenham funções importantes no metabolismo, inflamação e imunidade. A obesidade constitui um problema de saúde pública grave, crescente a nível mundial, e promove a disfunção do tecido adiposo, o que se traduz em desregulação da secreção e desequilíbrio dos níveis de várias adipocinas circulantes. Consequentemente, os efeitos benéficos das adipocinas são superados, passando a vigorar o seu efeito deletério no organismo: o sistema imunitário é ativado e geradas condições para o desenvolvimento de Insulino-Resistência e Diabetes Mellitus Tipo 2. De fato, a ligação entre obesidade, inflamação e Insulino-Resistência sugere a importância da atividade endócrina do tecido adiposo. Além disso, a Insulino-Resistência é considerada um fator patogénico fundamental para o Síndrome Metabólico.

Esta dissertação surge com o objetivo de elaborar um documento esclarecedor acerca da relevância fisiológica do tecido adiposo no desenvolvimento da Insulino-Resistência. Através da revisão de literatura nacional e internacional, foram selecionadas fontes bibliográficas que demonstram a relação de causalidade entre disfunção adipocitária e metabólica.

As adipocinas possuem funções parácrinas no tecido adiposo e funções endócrinas no fígado, pâncreas, músculo e sistema nervoso central. Várias adipocinas são atualmente conhecidas, assim como reconhecidas as suas propriedades na sensibilidade à insulina, no metabolismo da glicose e dos lípidos e na inflamação. A descoberta de novas adipocinas e o estudo das suas funções específicas encontram-se em constante desenvolvimento e geram alguma controvérsia, pelos resultados por vezes divergentes entre os vários estudos. É essencial que a investigação progrida, para que no futuro se estabeleçam, através das adipocinas, as bases para avaliação do risco e seleção de tratamentos das doenças associadas à disfunção do tecido adiposo que ocorre na obesidade.

**Palavras-chave:** tecido adiposo, adipocinas, obesidade, insulino-resistência, diabetes mellitus tipo 2



**Abstract**

Adipose tissue is now regarded as a functional part of the endocrin system, secreting a lot of adipokines, that play an important role in metabolism, inflammation and immunity. Obesity is a major public health problem, increasing worldwide and causing dysfunction of the adipose tissue, which results in uncontrolled secretion and imbalance of circulating levels of various adipokines. Consequently, the beneficial effects of adipokines are overcome, being effective their deleterious effects on the body: the immune system is activated and is promoted the development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. In fact, the link between obesity, inflammation and Insulin-Resistance suggests the importance of endocrine activity of adipose tissue. In addition, Insulin Resistance is considered a key pathogenic factor for Metabolic Syndrome.

This dissertation appears in order to be illustrative about the physiological relevance of adipose tissue in the development of Insulin-Resistance. Through the review of national and international literature, were selected information that demonstrate the causal relationship between adipocyte and metabolic dysfunction.

Adipokines have paracrine functions in adipose tissue and endocrine functions in the liver, pancreas, muscle, and central nervous system. Several adipokines are well recognized as their properties in insulin sensitivity, in metabolism of glucose and lipids and inflammation. The discovery of new adipokines and the study of their specific functions are in constant development and generate some controversy, because the different results across studies. It is essential that research progresses, so that in future be established through the adipokines, the basis for risk assessment and selection of treatments of diseases associated with adipose tissue dysfunction that occurs in obesity.

**Key-words:** adipose tissue, adipokines, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus

## Introdução

Ao tecido adiposo (TA) são atualmente reconhecidas inúmeras funções, as quais transcendem significativamente a função de reserva energética, que lhe era tradicionalmente atribuída. Estudos recentes têm demonstrado o papel dinâmico do TA como órgão endócrino, produtor de dezenas de adipocinas com ação autócrina, parácrina e endócrina (afetam a função de órgãos à distância, como o músculo, pâncreas, fígado e sistema nervoso central), e portador de características celulares, relevantes para o desenvolvimento da Insulino-Resistência (IR).

Na base do crescente interesse científico pelas potencialidades do TA, encontra-se o crescimento dramático da obesidade, portadora de sequelas metabólicas graves para os indivíduos, as quais incrementam os custos de saúde a nível global. Este crescimento “epidémico” tem suscitado o interesse acerca da compreensão da ligação entre adiposidade, IR, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) e Síndrome Metabólico (SM).

A IR deve ser entendida como um conceito amplo que integra as componentes metabólica e inflamatória e engloba fatores como hábitos dietéticos e nutricionais, estilo de vida sedentário, suscetibilidade genética e sistema imunitário.

A presente Dissertação tem como objetivo a revisão de literatura nacional e internacional e a elaboração de um documento sobre a importância do tecido adiposo enquanto órgão endócrino e os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da IR, considerando o impacto da elevada prevalência da obesidade na alteração da função endócrina do TA, que se concretiza através das adipocinas e da sua interação com órgãos e sistemas à distância. Dada a heterogeneidade celular do TA, é contemplado o papel desempenhado pelas células imunitárias, que contribuirão para o *status* pró-inflamatório envolvido na fisiopatologia da IR. A pesquisa bibliográfica teve por base a seleção e revisão de Artigos de Investigação e de Revisão Bibliográfica elucidativos, com recurso à Pubmed e *American Diabetes Association*, assim como a literatura de âmbito académico.

## 1. O TECIDO ADIPOSEO como ÓRGÃO ENDÓCRINO

Na sua qualidade de órgão endócrino, o TA apresenta várias particularidades: encontra-se disperso pelo organismo, organizado em depósitos sem ligação física entre si, sendo a atividade secretora regulada por mecanismos hormonais, não totalmente esclarecidos (1). O TA dos mamíferos é composto por adipócitos maduros (que contabilizam metade do número total de células do tecido), contidos numa malha de tecido frouxo de conexão, em que também estão presentes células imaturas (pré-adipócitos), células endoteliais, fibroblastos, células imunitárias (monócitos e macrófagos, células T, mastócitos), entre outros tipos celulares (2) (3) (4) (5). De entre as células imunitárias, os macrófagos constituem a primeira linha de defesa à agressão ou estímulos (6). O TA organiza-se em dois reservatórios de gordura, funcionalmente diferentes: tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV). O TAS localiza-se predominantemente na região supra-clavicular e do pescoço (7), é responsável pela termogénese, intervém no metabolismo da sensibilidade à insulina e modifica a suscetibilidade às variações do peso corporal (8). Num estudo de Cypess e al., acerca da relevância fisiológica do TAS em humanos, concluiu-se que este se relaciona inversamente com o Índice de Massa Corporal (IMC), sugerindo um papel protetor face à obesidade e DM tipo 2 (8). Por outro lado, o TAV constitui o principal local de armazenamento energético e libertação de hormonas, envolvidas no metabolismo do organismo (8). Assim sendo, foram-lhe recentemente atribuídos propriedades relevantes enquanto órgão endócrino. Contém em si um papel central na produção das adipocinas, com função autócrina, parácrina ou endócrina, cuja desregulação é observada em situações de aumento da massa de TA (9).

Pensa-se que as potencialidades do TA enquanto órgão endócrino ultrapassem a produção de hormonas pela placenta, cuja secreção endócrina confere à gravidez um possível estado de IR e hiperinsulinémia, que pode predispor algumas mulheres ao desenvolvimento de DM tipo 2 (10).

As adipocinas não têm origem exclusiva no adipócito, sendo que células endoteliais, macrófagos e pré-adipócitos podem participar nas funções endócrinas (11). Além disso, podem igualmente ser produzidas por outros tecidos, o que dificulta a compreensão da contribuição do tecido adiposo para os níveis de adipocinas circulantes (1).

A capacidade de armazenamento energético pelo TA, apesar de virtualmente ilimitada, resulta do favorecimento da lipogénese em detrimento da lipólise, da replicação e diferenciação de pré-adipócitos (1), pelo que a ausência de limite acarreta, a longo prazo, o desequilíbrio da regulação e função das adipocinas, o que comporta profundas alterações na sensibilidade à insulina, promovendo a disfunção metabólica (9).

O papel determinante do TA na imunidade inata é notável, porque as alterações fisiopatológicas envolvidas na obesidade induzem efeitos secundários em órgãos à distância, incluindo um estado de inflamação crónica e alteração da sensibilidade à insulina mediado por adipocinas (5) (6), o qual será discutido mais adiante.

## 2. O TECIDO ADIPOSEO e a INSULINO-RESISTÊNCIA

Na prática clínica, o termo IR refere-se a um estado em que a dada concentração de insulina (endógena ou exógena) se associa uma resposta inadequada da glicose. Manifesta-se por uma diminuição da resposta dos tecidos face à ação da insulina (redução do transporte e metabolismo da glicose no TA e tecido muscular - TM) e por compromisso da supressão da gliconeogénese no fígado (11) (12) (13).

A IR é atualmente reconhecida como componente de várias patologias, incluindo a obesidade (que causa secundariamente a IR), DM tipo 2 e SM (Figura 2) (11) (12). A relação entre intolerância à glicose (IG) e IR encontra-se bem fundamentada: para compensar os defeitos da ação da insulina, a sua produção vai ser alterada, no sentido de sustentar a euglicemia; quando este mecanismo compensatório deixa de ser eficaz, ocorre a evolução para DM tipo 2 (13). No entanto, existem indivíduos com alto grau de IR que não desenvolvem DM tipo 2, provavelmente porque as células  $\beta$  do pâncreas serão capazes de responder à elevada concentração de insulina requerida. De fato, apenas 1/3 dos indivíduos obesos e com IR desenvolvem DM tipo 2 (14). *Barbarroja et al.*, provaram que a IR é considerada um estágio pré-diabetes, mas é-o independentemente da coexistência da obesidade, dado que muitos obesos podem nunca desenvolver a doença ao longo das suas vidas (14). Estas evidências sugerem a forte contribuição de fatores genéticos e ambientais, colocando dificuldades na determinação do fator causal exato da doença (11) (15). *Lui and Associates* estudaram a associação entre adiposidade, sensibilidade à insulina e desregulação da glicemia num coorte de Chineses gémeos adultos. Concluíram que o aumento da adiposidade se associa a diminuição da sensibilidade à insulina, aumento do risco de alteração do perfil glicémico, que a adiposidade é principalmente afetada por fatores genéticos, e ainda que os fatores ambientais exercem o seu efeito principal na sensibilidade à insulina, mas também promovem alterações da adiposidade corporal. Identificaram como principais fatores ambientais o alto nível de desenvolvimento económico (urbanização, maior uso do automóvel), o estilo de vida sedentário (menor atividade física no trabalho), a dieta altamente calórica, o baixo peso ao nascer e a exposição a subnutrição *in útero* (16).

A resistência à insulina endógena é caracterizada inicialmente por hiperinsulinemia pós-prandial, seguida de hiperinsulinemia em jejum e, finalmente, hiperglicemia (13) (14). A hiperinsulinemia, *per se*, tem sido proposta como causa de IR, através da diminuição da atividade e dessensibilização dos recetores da insulina (11). A

insulina é um péptido constituído por 51 aminoácidos (a.a) (17). Em indivíduos saudáveis, a produção da insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas, implica a clivagem da insulina em proinsulina. A sua quantidade na DM tipo 2 encontra-se consideravelmente aumentada no estado basal (em mais de 40%) e a persistência de níveis aumentados promove disfunção das células  $\beta$ . A hiperglicemia pode contribuir para a progressão adicional, possivelmente através de um efeito tóxico exercido nas células  $\beta$ , com diminuição da expressão do gene da insulina e exacerbação da IR, criando um ciclo vicioso entre hiperglicemia e um estado metabólico desfavorável (15).

Os efeitos metabólicos da insulina verificam-se em três grandes tecidos: fígado, músculo e TA (17). Em indivíduos saudáveis, a insulina estimula a captação de glicose pelo TM e TA, sendo que nestes tecidos, o transporte da glicose é efetuado pelos transportadores de glicose, GLUT4, que se deslocam do compartimento intracelular para a superfície das células, facilitando a entrada da glicose. Segundo as evidências, em doentes com IR não se verifica alteração do número de transportadores, mas a capacidade da insulina mediar a sua translocação encontra-se comprometida (11) (17).

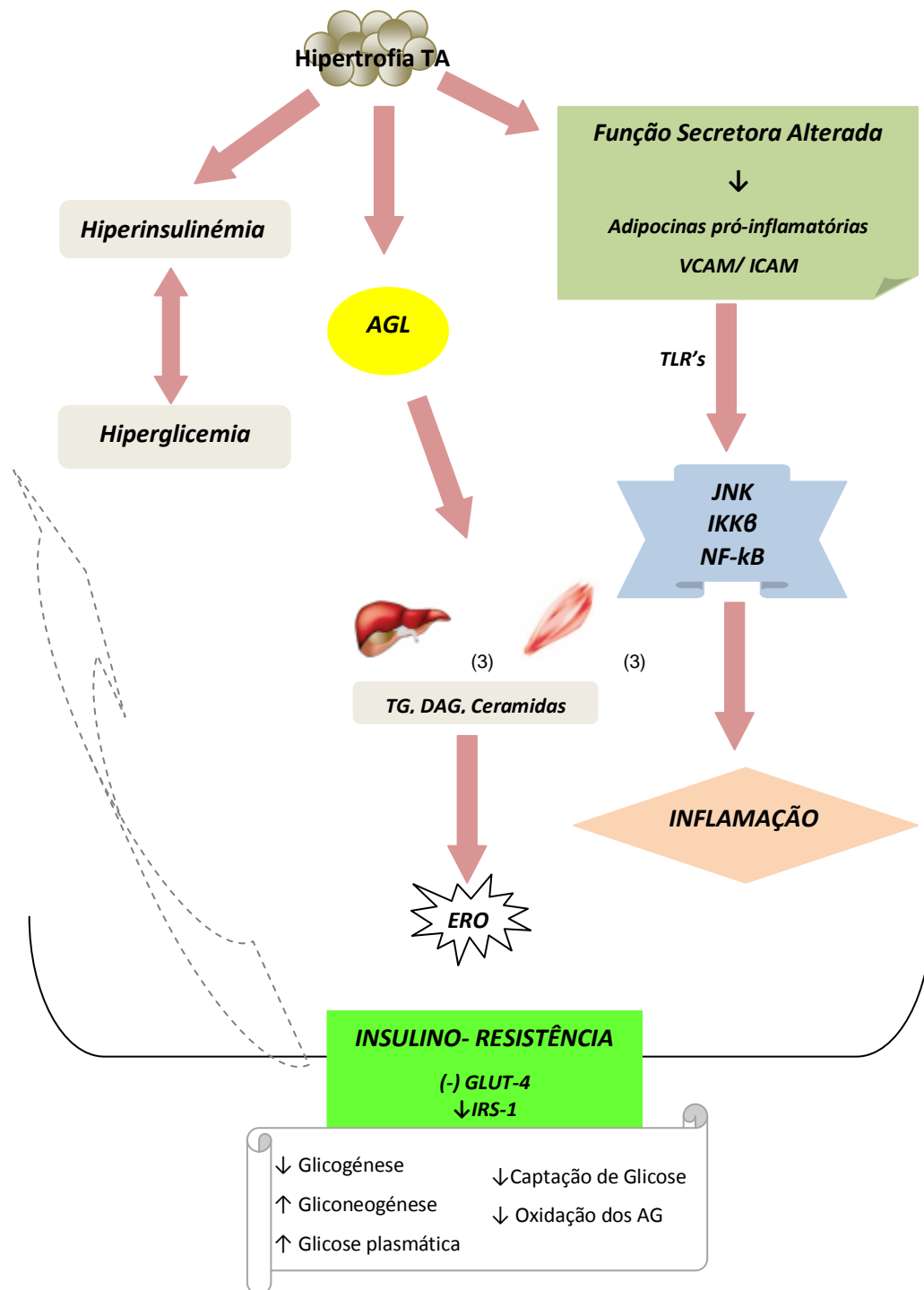
A sinalização da insulina é iniciada através da ligação aos seus recetores celulares e sua ativação, iniciando-se uma cascata de fosforilação/desfosforilação, geração de 2º mensageiro e interações proteína-proteína. O recetor da insulina consiste em duas subunidades  $\alpha$  (de ligação) e duas subunidades  $\beta$  (com atividade catalítica), ligadas entre si por ligações dissulfúricas, formando um complexo heterotetramérico (11). A ligação da insulina às subunidades  $\alpha$  extracelulares, ativa o domínio da tirosina cinase das subunidades  $\beta$  intracelulares. Uma subunidade  $\beta$  é fosforilada em múltiplos resíduos de tirosina, os quais estimulam moléculas de sinalização pertencentes à família dos substratos dos recetores da insulina (IRSs 1 e 2) (11) (15) (17). Estas atuam como um conjunto multifuncional de proteínas que são activadas por fosforilação e medeiam a sinalização da insulina: os domínios funcionais das proteínas IRS interatuam com outras proteínas, sendo que alterações na fosforilação e nos níveis de IRS1 e IRS2 são encontradas em tecidos com IR (11).

Um contribuinte de importância preliminar na génese da IR é a abundância de ácidos gordos livres (AGL). A insulina medeia tanto a anti-lipólise como também estimula a lipoproteína lipase no TA, sendo a inibição da lipólise a via mais sensível da ação da insulina. Assim, quando se desenvolve a IR, o aumento da lipólise promove aumento dos AGL, que reduzem o efeito anti-lipolítico da insulina, prejudicam a captação da glicose mediada pela insulina e se acumulam sob a forma de triglicerídeos (TG), diacilgliceróis

(DAG) e ceramidas no TM e fígado (13) (18) No TM, o excesso de AGL afeta diretamente a via de sinalização da insulina, através da fosforilação da serina no recetor da insulina IRS1, diminui a captação da glicose e a oxidação dos ácidos gordos (AG). No fígado, o aumento do DAG intracelular, resulta em menor síntese de glicogénio e diminuição da supressão da gliconeogénese (6) (19) (20). Estas substâncias, tal como a glicose, encontram-se envolvidas na produção de ATP, com consequente aumento de acetil-Coenzima A e NADP na mitocôndria. Em resposta ao metabolismo aeróbio, são produzidas espécies reativas de oxigénio (ERO), que destroem os organelos celulares e comprometem a normal sinalização da insulina (18).

Em consequência da elevação de AGL, de adipocinas e de moléculas de adesão intercelular (VCAM e ICAM) produzidas pelo adipócito, é ativada a sinalização pró-inflamatória para o hipotálamo e cinases proteicas (JNK1, IKK $\beta$  e NF- $\kappa$ B) são ativadas via recetores Toll-like (TLR's), o que aumenta a expressão de marcadores e mediadores inflamatórios (citocinas e quimiotaxia de fagócitos) (18) (21) (22). Sob tais condições, o IRS-1 torna-se um dos principais alvos das cinases, as quais induzem fosforilação nos locais serina, que regulam negativamente a sinalização normal do IRS-1, o que resulta, naturalmente, em inibição do sinal da insulina (21). Considerando que o IRS-1 é o principal modulador do sinal da insulina no TAV, Barbarroja et al. verificaram no seu estudo que, com níveis crescentes de IR, é menor a expressão da proteína do IRS-1. Os níveis de IRS-1 decrescem, provavelmente, graças à fosforilação pela tirosina cinase, que é estimulada pelas adipocinas (14). Evidências recentes sugerem que, paralelamente, ocorre redução da produção de insulina, pela disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas secundária à glicolipotoxicidade (sinergismo entre elevados níveis de glicose e AGL).

Os eventos que originam a IR encontram-se esquematizados na Figura 1.



**Figura 1 – O papel do Tecido Adiposo na Insulino-Resistência.** A ação parácrina/endócrina das adipocinas, os AGL e a inflamação observadas na obesidade, explicam a elevada prevalência de IR (18). A IR é considerada o melhor preditor para o desenvolvimento de DM tipo 2 e a hipótese mais aceite para descrever a fisiopatologia do SM (13) (15).



## 2.1. Obesidade, Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólico

O aumento da prevalência da obesidade é causador de grande número de complicações médicas, que comprometem a qualidade de vida, aumentam a morbidade e a ocorrência de morte prematura, com custos estimados em 147 bilhões de dólares nos EUA e em mais de 0,6% do produto interno bruto dos países Europeus (11) (22). Atualmente, é considerada uma epidemia que se alastra mundialmente, estando na base da resistência periférica à insulina, diminuição da sensibilidade das células  $\beta$  do pâncreas à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HTA), aterosclerose, doença cardiovascular (DCV) e DM tipo 2 (15) (23).

Nos últimos anos, assistimos ao aumento do número de pessoas com DM tipo 2, tornando-se este um problema de saúde com importância a nível global, com custos elevados e aumento dos encargos sociais (14) (20). Estima-se que o número total de indivíduos em todo o mundo possa atingir os 300 milhões até ao ano 2025 (2) e 350 milhões no ano de 2030 (24). A doença inicia-se geralmente na 3ª década de vida, mas em alguns países e grupos étnicos, começa a surgir em crianças e adolescentes, resultando no surgimento mais precoce das complicações micro e macro-vasculares (2) (11). Nos EUA, aproximadamente 30% dos adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 74 anos são considerados obesos e 17% das crianças e adolescentes entre os 6 e 17 anos têm excesso de peso. As altas taxas de obesidade na infância constituem um forte preditor da obesidade em adulto (22). Nos últimos 20 anos verificou-se que o marcado aumento da prevalência da obesidade propiciou um aumento de 25% da prevalência de DM tipo 2 nos EUA (11). Cerca de 20% da população europeia é obesa (25) Em Portugal, apesar do aumento da prevenção e diagnóstico precoce dos principais fatores de risco para a obesidade, verificou-se que em 2011 a prevalência da Diabetes atingiu 12,7% da população entre os 20 e os 79 anos, com correlação direta entre aumento da prevalência da obesidade e envelhecimento, e uma prevalência de 15,2% nos homens contra 10,4% nas mulheres. Nos últimos 10 anos, verificou-se no nosso país um aumento de 79,6% na incidência da Diabetes, com uma mortalidade contabilizada em 4,4% no ano de 2011 (26).

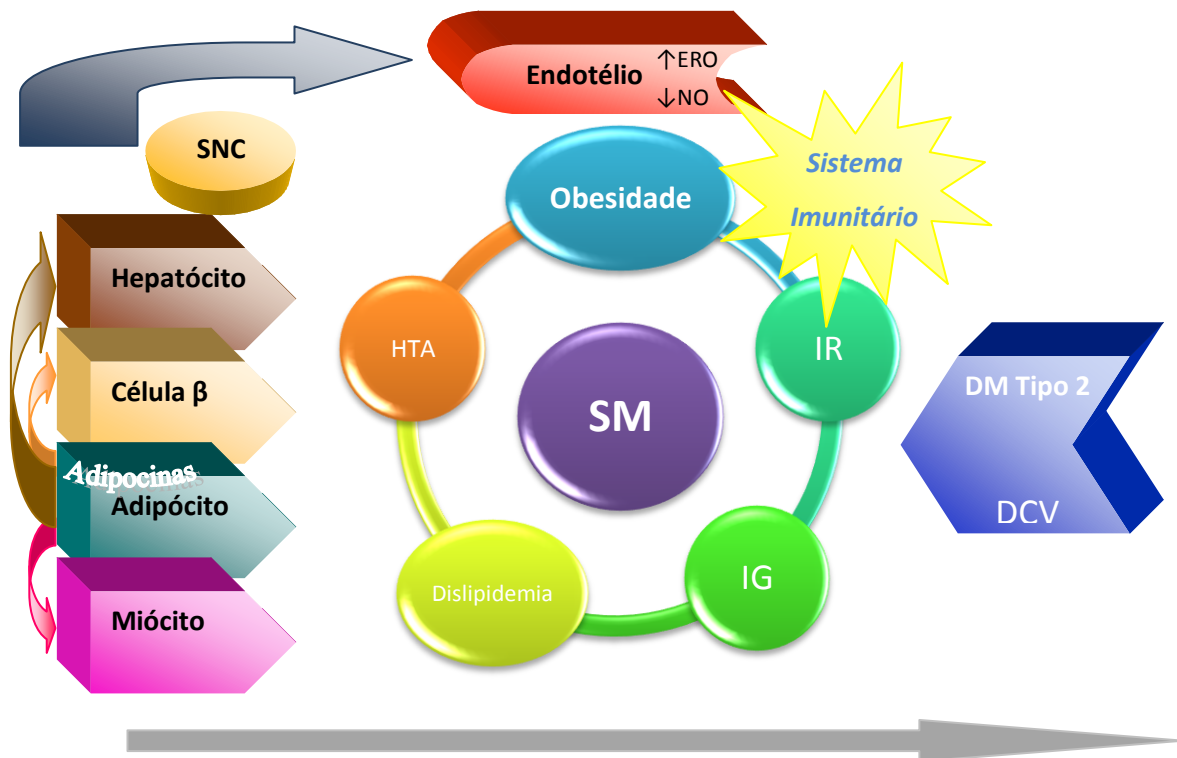
A regulação do metabolismo da glicose ocorre pela ação coordenada entre a captação pelo hepatócito, a utilização e armazenamento pelo miócito e adipócito, a secreção de insulina pela célula  $\beta$  do pâncreas e os sinais centrais, provenientes do hipotálamo. A desregulação de tais processos tem sido associada à ativação do sistema

imunitário, com consequente surgimento de IR e hiperglicemia (22). A obesidade encontra-se associada à disfunção endotelial, a qual precede o surgimento da DM tipo 2 e se associa à presença de IR (18). A insulina influencia a vasodilatação endotelial, dado que favorece o aumento do óxido nítrico (NO), pelo que quando a IR está presente se verifica compromisso da vasodilatação, diminuição da *compliance* arterial e favorecimento da aterosclerose (21).

Na génese da DM tipo 2, a obesidade constitui a causa “major”, sendo que o interesse reside no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que determinam, entre os doentes obesos, os que se encontram em maior risco de desenvolver a doença. Os doentes apresentam hiperglicemia, uma combinação de vários graus de IR e deficiência relativa da secreção de insulina e haverá ainda a intervenção de fatores genéticos e ambientes, que conferem características particulares da patologia em cada doente (15) (27). A IG é caracterizada por disfunção inicial da secreção de insulina e serve como determinante para a posterior progressão para DM tipo 2 (27). Existem evidências de que alguns indivíduos obesos não desenvolvem DM tipo 2 ao longo das suas vidas. Num estudo de *Barbarroja et al.* (insulino-resistentes vs diabéticos), o estudo dos mecanismos envolvidos no início de DM tipo 2 em indivíduos obesos, através da análise do conteúdo lipídico, marcadores inflamatórios, infiltração de fagócitos e mecanismos de sinalização intracelulares no TAV, demonstrou que determinados marcadores inflamatórios se associam à IR, mas não predizem de forma confiável o desenvolvimento de DM tipo 2, o qual dependerá, para além do grau de inflamação, de outros fatores de predisposição individual (14). De Mello and Associates verificaram, numa amostra de 443 doentes com IG, que é possível diminuir o risco de DM tipo 2 através de intervenção não farmacológica no estilo de vida. Além de promover a melhoria da sensibilidade à insulina e a perda de peso, demonstrou efeito benéfico na preservação funcional das células  $\beta$  (27).

Como já mencionado, pensa-se que mecanismos como o stress oxidativo, stress do retículo endoplasmático, lipotoxicidade e inflamação possam estar envolvidos (14). Sabe-se que a inflamação gerada pela obesidade não possui a amplitude daquela observada em síndromes inflamatórias agudas, sendo a obesidade caracterizada como um estado de baixo grau de inflamação crónica (22). Esse *status* pró-inflamatório implica a participação do tecido adiposo enquanto local com potencial de indução da inflamação (as adipocinas promovem a infiltração de macrófagos, ativados por mecanismos em que intervêm AGL) e IR (14).

A DM tipo 2 e a obesidade constituem importantes fatores de risco cardiovascular, agindo sinergicamente com outras condições, que incluem HTA e dislipidemia (2). A obesidade, especialmente o excesso de gordura visceral abdominal, encontra-se associada à IR, sendo que o conjunto de todas as entidades é referido como Síndrome Metabólica (SM) (2) (5) (15), cuja prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo, elevando o risco em três vezes de DCV e em 5 vezes o risco de DM tipo 2 (21) (28).



**Figura 2 – Tecido Adiposo, Síndrome Metabólica e Diabetes Mellitus Tipo 2.** As adipocinas modulam a sensibilidade à insulina, o metabolismo da glicose, a inflamação e a aterosclerose. Estas moléculas, através da circulação, afetam órgãos à distância: pâncreas, fígado, músculo esquelético e cardíaco, endotélio e SNC. A definição de SM engloba os seguintes critérios: obesidade (abdominal), IG/IR, dislipidemia e HTA. Alterações na produção das adipocinas fornecem a ponte molecular entre o aumento das condições que favorecem o SM, e consequentemente, aumento do risco de DM tipo 2 e complicações cardiovasculares (2) (14) (15) (28).

## 2.2. Obesidade: A Adaptação do Tecido Adiposo

A obesidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde a epidemia do século XXI, dada a sua elevada prevalência mundial: estima-se que em 2025, 50% da população seja afetada por esta doença crónica (29), sendo que em todo o mundo, existem atualmente cerca de 1,7 biliões de obesos (2).

À obesidade encontra-se associado um IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. (13) Existe forte relação curvilínea entre IMC e massa gorda relativa, embora a atual definição clínica se baseie na relação entre IMC e *outcome*, mais do que na composição corporal (11) (13). De acordo com o NHANESIII, 2/3 dos homens e mulheres com DM tipo 2 possuem IMC de 27,0 kg/m<sup>2</sup> ou superior, sendo que o risco de diabetes aumenta proporcionalmente ao IMC. Apesar do IMC constituir um bom preditor para todas as causas de mortalidade, ele é um preditor mais fiável quando associado à obesidade central, uma vez que o risco de DM tipo 2 se eleva com o aumento massa gorda abdominal, ou seja, do perímetro abdominal (PA), independentemente do valor de IMC (6) (11).

Um adulto obeso pode ter quatro vezes mais adipócitos que um adulto normal, sendo o seu conteúdo lipídico duas vezes superior (11). No entanto, a capacidade para aumentar em mais do dobro da sua massa original, é acompanhada por alterações fisiopatológicas do TA: a sua expansão deriva do aumento do conteúdo lipídico dos adipócitos, e da diferenciação *de novo* de pré-adipócitos (6).

O grau de disfunção metabólica é variável consoante a distribuição anatómica do TA e o seu potencial na génese da IR. Existe evidência crescente de que o TAV é mais patogénico que o TAS, na contribuição para o desenvolvimento de doença metabólica (6) (14) (21). Mc Neely and Associates estudaram a relação entre a gordura visceral, todas as causas de mortalidade e a mortalidade associada à obesidade, numa amostra de Japoneses Americanos. Concluíram que existe uma associação positiva, mas que esta é independente do PA e que a gordura visceral não aumenta o risco para além do IMC (30). Se por um lado a acumulação de gordura visceral (obesidade central) é considerada um importante preditor de disfunção do metabolismo da glicose e dos lípidos, a presença de TAS em excesso (obesidade periférica), não se encontra associada a alterações metabólicas, revelando até um efeito protetor (2) (8) (14) (21). Apesar disso, em diferentes estudos, o TAS abdominal revelou ser mais ativo do que o pensado (6): A. Bertola and Associates demonstraram a relevância do *gene CD1c* (expresso no TAS) na obesidade e IR e a sua relação positiva com o IMC (31). Elevações da concentração de

moléculas conhecidas como marcadores dos macrófagos (por exemplo, MCP-1) foram encontradas no TAS de doentes obesos (14).

Inúmeros estudos epidemiológicos demonstram que a presença de obesidade, nomeadamente a central, promove o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias, com efeitos na redução da sensibilidade à insulina e da função endotelial (11) (23). A relação entre obesidade central e disfunção metabólica não se encontra claramente estabelecida, mas um grande número de hipóteses são propostas e tentam explicar a relação entre adipocinas, massa corporal e DM tipo 2. A adipocina FABP4 (ou aP2) (Tabela 2) funciona como transportadora dos AGL (20) (32). *Djoussé and Associates* estudaram prospectivamente a relação entre o FABP4 e AGL com a incidência de DM tipo 2 numa amostra de idosos nos EUA, com características geográficas e raciais muito diversas. Concluíram existir uma associação positiva entre o FABP4 e a incidência de DM tipo 2 (mas mais significativa em homens magros), assim como entre concentração plasmática de AGL e a incidência de DM tipo 2, durante um follow-up de curta e não longa duração (20). *Tuncman et al.*, demonstraram uma variação genética no *locus aP2* (FABP4) em humanos, que resulta na diminuição da expressão de aP2 no tecido adiposo devido à alteração da proteína de ligação e à diminuição da atividade transcripcional do promotor da aP2 (32). Tais resultados indicam que a redução da atividade da aP2 gera um fenótipo metabólico favorável, com particular resistência ao desenvolvimento de IR e DM tipo 2 associadas à obesidade.

### 2.3. O Papel das Adipocinas e do Sistema Imunitário

A função do TA enquanto órgão endócrino, secretor de numerosas adipocinas, parece ocorrer sob o comando de mecanismos complexos multifatoriais (6). São atualmente conhecidas dezenas de adipocinas, e o seu número vai aumentando à medida que a investigação progride. Adipocinas são definidas como fatores proteínicos de sinalização, principalmente produzidos pelo TA (5).

Tendo origem no TA e em outros tecidos, as adipocinas controlam a homeostasia através de mecanismos que incluem a regulação da ingestão calórica e do balanço energético, ação da insulina, metabolismo dos lípidos e da glicose, angiogénese, remodelação vascular, regulação da pressão sanguínea e da coagulação (2) (3). Assim, as adipocinas contêm um papel-chave na homeostasia, enquanto mediadoras da ação da insulina e do metabolismo dos lípidos e da glicose (2). Segundo evidências científicas recentes, os níveis circulantes de adipocinas condicionam a função dos órgãos e sistemas com os quais interagem. À medida que o conhecimento científico avança nesta área, torna-se claro que o aumento da massa de TA causa desregulação da produção/função das adipocinas, evidenciando-se o seu potencial fisiopatológico na IR (33). De entre o variado leque de funções, elas encontram-se envolvidas na resposta inflamatória, exibindo propriedades anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias e contribuindo para a IR: em condições normais, o TA produz adipocinas anti-inflamatórias (por exemplo, adiponectina, Interleucinas 10 e 6 (IL-10 e -6), apelina, chemerina, omentina, vaspina); de modo inverso, no estado de obesidade são produzidas adipocinas pró-inflamatórias (leptina, resistina, TNF- $\alpha$ , Interleucinas 1 e 6 (IL-1 e -6), visfatina, componentes do eixo renina angiotensina (CER-A) – angiotensinogénio, PAI-1, MCP-1, RBP-4, fatores do complemento (B, C3 e D – adipsina)/ ASP, FABP4 (ou proteína adipocitária 2 – aP2) (3) (5) (6).

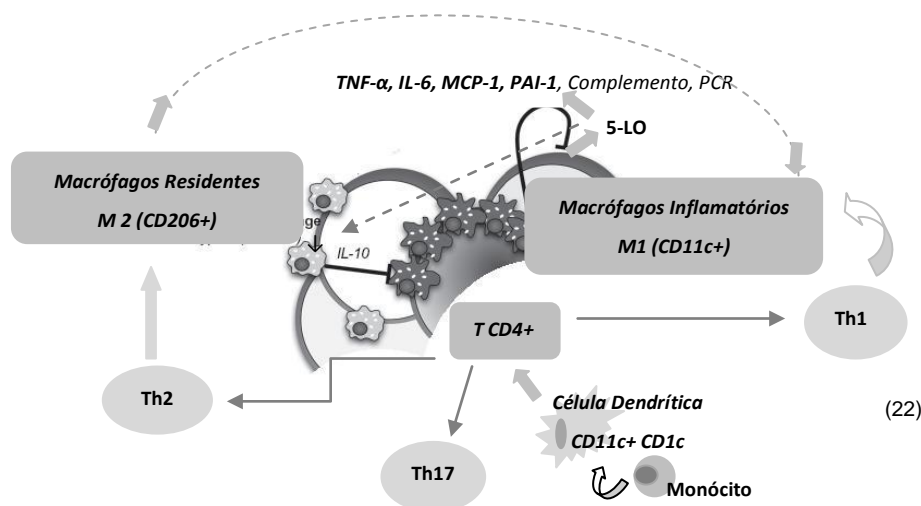
A interação entre os fatores endócrinos, metabólicos e o sistema imunitário, conduz a um stress contínuo, em cuja base se encontra o excesso nutricional responsável pela infiltração inicial de neutrófilos, células T, mastócitos e macrófagos (através de monócitos CD16+ circulantes) para o TA. A sua cronicidade induz à disfunção adipocitária, metabólica e cardiovascular, as quais caracterizam o SM (4) (22). A atividade inflamatória do TAV é também sustentada por macrófagos residentes (M2, CD206+), cuja quantidade é superior no TAV em relação ao TAS. Marcadores dos macrófagos (por exemplo, MCP-1) estão presentes em grande número tanto no TAV como no TAS de

doentes obesos (6) (14) (22). Os macrófagos encontram-se envolvidos na regulação da lipólise na obesidade: num estudo de *A. Tyer and Associates* demonstrou-se que as células imunes presentes no TA expressam a fosfolipase A2, que estimula a biossíntese de PGE2 (prostaglandina E2). A inibição sistémica pelo inibidor da fosfolipase A2 ocasiona a diminuição dos depósitos de gordura corporal através da inibição da biossíntese de PGE2 e consequente estimulação da lipólise e da oxidação dos AG (4).

Como referido, o aumento do TA proporciona o recrutamento de células imunitárias para o TA; tanto em humanos como em modelos animais, provou-se que a obesidade promove a acumulação de macrófagos no TA, os quais expressam fatores de transcrição, adipocinas, moléculas de sinalização e moléculas transportadoras de AGL, o que faz com que estes inibam a ação da insulina no adipócito (2) (31). Segundo estudos recentes, os próprios adipócitos partilham propriedades com as células imunitárias, incluindo a ativação do complemento e produção de citocinas pró-inflamatórias e outros marcadores da inflamação (Proteína-C Reativa - PCR), contribuindo para uma resposta inflamatória sustentada (2). A explicação para tais descobertas reside no facto de células dendríticas com ação inflamatória do TA, uma população heterogénea de células apresentadoras de antígenos, se encontrarem envolvidas na regulação das células T e no recrutamento e ativação de macrófagos, a qual contribuirá para o status pró-inflamatório da obesidade (31) (34). As células dendríticas são geradas por monócitos em estados de infeção ou inflamação e é reconhecido o seu papel na apresentação de antígenos às células T CD4+, que por sua vez estimulam as linhagens Th1, Th2 e Th17 (31). *A. Bertola and Associates* demonstraram que as células dendríticas inflamatórias presentes no TA de humanos (CD11c+ CD1c) e ratos (CD11c+ F4/80-), possuem grande potencial na indução de respostas mediadas pelas células Th17 (31). Por sua vez, *M. Stefanovic-Racic and Associates* demonstraram que as células dendríticas representam uma proporção significativa das células CD11c+ no TA e fígado, em consequência da obesidade, estando envolvidas na regulação dos macrófagos. Concluíram ainda que o défice de células dendríticas em ratos os tornava mais resistentes ao aumento de peso e disfunção metabólica após dieta de elevado teor calórico (34).

Em resultado da obesidade, são super-expressos no TA factores que participam na via de síntese dos leucotrienos (LT) – como a enzima 5-lipooxigenase (5-LO) e seu cofactor-, os quais agem promovendo o aumento de células pró-inflamatórias (células Th1, células T CD8+ e macrófagos M1), em detrimento daquelas com atividade anti-inflamatória (células Th2, macrófagos M2 (CD206+) e células T reguladoras) (22) (35). A

lipotoxicidade altera a polarização dos macrófagos do estado M2 para o M1, com expressão aumentada de adipocinas pró-inflamatórias, e aumento de células CD11c, o que suporta o conceito de que essas adipocinas são principalmente expressas pelos macrófagos M1 no TAV (14). Os macrófagos M1 também expressam o marcador dendrítico CD11c+ (22). *I. Mothe-Staney and Associates* demonstraram que a produção de LT aumenta com a obesidade, correlaciona-se positivamente com o tamanho dos adipócitos e induz a produção de adipocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, como TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, PAI-1, bem como a diminuição na produção da adipocina anti-inflamatória IL-10 (35). A função específica destas adipocinas encontra-se descrita nas Tabelas 1 e 2. No mesmo estudo, observaram que em roedores, a deficiência da enzima 5-LO se acompanhava da ausência de LT, diminuição da quimiotaxia de macrófagos M1 CD11c+ e células T e relativa proteção contra a IR (35). A acumulação de macrófagos M1 no adipócito, é considerado o principal fator responsável pela sua morte celular (22). A Figura 3 é ilustrativa da resposta imunitária que ocorre no TA.



**Figura 3 – Resposta Imunitária no Tecido Adiposo.**

Existem adipocinas exclusivamente produzidas pelo TA, designadamente a adiponectina, leptina e resistina, sendo que as restantes são também produzidas por outros tecidos. (2) (11) As adipocinas podem por isso ser agrupadas, para comodidade de exposição, de acordo com o local predominante de produção (no TA - *Adipocinas Major* - ou também em outros tecidos – *Adipocinas Minor*), e divididas de acordo com a sua atividade inflamatória.



### 2.3.1. As Adipocinas Major

O conhecimento acerca do papel das adipocinas *major* - **adiponectina, leptina e resistina** -, tem evoluído ao longo dos tempos, em detrimento de outras adipocinas também identificadas, mas cujo papel não se encontra totalmente esclarecido (Tabelas 1 e 2) (2) (11). Em obesos, a IR associa-se a diminuição dos níveis de adiponectina plasmática, resistência à leptina e aumento dos níveis de resistina (2).

#### 2.3.1.1. Adiponectina

Protótipo das adipocinas com atividade anti-inflamatória e com efeitos na sensibilização da insulina, é a adipocina mais abundante produzida especificamente pelo adipócito, constituída por 244 a.a e também conhecida como Acrp30 (proteína adipocitária de 30 kDa) (3) (11) (23) (36) (37). A sua concentração plasmática é substancialmente superior à de outras hormonas conhecidas (em média 10 µg/ml (23)), correspondendo a aproximadamente 0,01% das proteínas plasmáticas (5). Apresenta considerável homologia estrutural com o colagénio tipo VIII, X, complemento C1q e TNF- $\alpha$ . O gene codificador da adiponectina localiza-se no cromossoma 3 (3q27) (23). Os efeitos da adiponectina no metabolismo da glicose são mediados através de dois recetores (3) (37), os quais partilham entre si 67% de homologia: AdipoR1 e AdipoR2, expressos particularmente no músculo esquelético, pâncreas e fígado (15) (33). São constituídos por um conjunto de sete proteínas transmembranares, contendo os terminais de carbono para o exterior, e os terminais amina para o citoplasma (33). À semelhança da adiponectina, os seus recetores encontram-se diminuídos em modelos animais de obesidade e IR (3). Pensa-se que a interação adiponectina-AdipoR ocorra pelas vias do 5'AMPK e PPAR $\alpha$  (3) (33) (37). Diminuição da expressão dos AdipoR 1 e 2 traduz-se em anulação das vias 5'AMPK e PPAR $\alpha$  e desenvolvimento de IR (37).

São-lhe reconhecidas propriedades na sensibilização à insulina, nomeadamente pelos efeitos na função e sobrevivência das células  $\beta$  do pâncreas (nas quais se encontram expressos os recetores da adiponectina, mais concretamente o AdipoR1) (33), por reduzir a produção hepática de glicose, aumentar a ação da insulina no fígado, reduzir a atividade das enzimas gliconeogénicas fosfoenol-piruvato-carboxicase e glicose-6-fosfatase (responsáveis pela libertação de glicose do fígado para a corrente

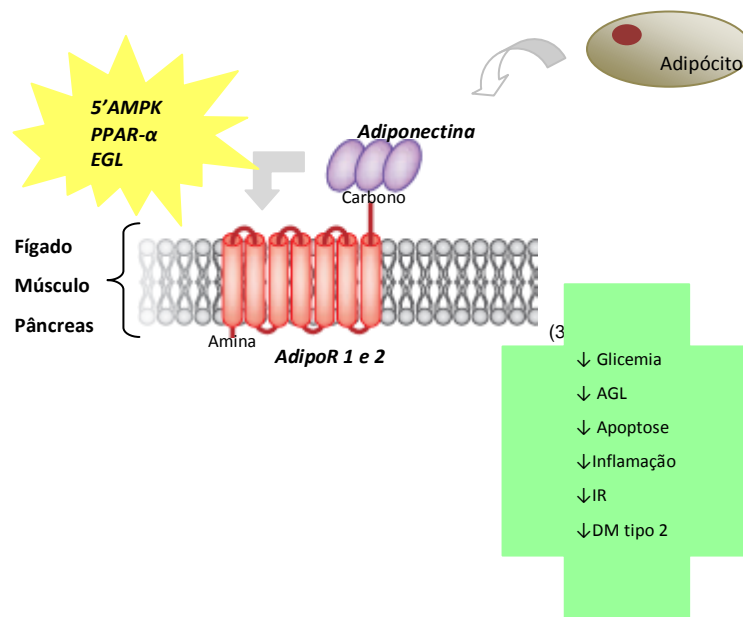
sanguínea) e aumentar a oxidação dos AG no fígado (23) (28) (37). Estudos observacionais têm demonstrado a correlação inversa da adiponectina com o colesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*), TG e pressão arterial, e positiva com o HDL (*High Density Lipoprotein*) (23) (36) (38). Igualmente, os estudos de *Singer and Associates* e *Li et al.*, concluíram que elevados níveis de adiponectina se associam a um risco cardiovascular e metabólico favoráveis, com diminuição do risco de DM tipo 2 (36) (37). O seu nível sérico correlaciona-se inversamente com a adiposidade e com o risco de desenvolver DM tipo 2 (11) (15) (38), aparentemente porque os adipócitos hipertrofiados inibem a transcrição do gene da adiponectina, resultando em menores quantidades da adipocina (33) (37). Existe estreita relação entre hipoadiponectinemia, a IR e hiperinsulinemia (11), com decréscimo na expressão de RNAm para a adiponectina na presença de IR. Baixas concentrações de adiponectina estão diretamente associadas ao desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade, sendo esta relação tão mais acentuada quanto maior a gravidade de tais patologias. (23) Assim sendo, altos níveis de adiponectina relacionam-se a um baixo risco de desenvolver DM tipo 2, graças às suas ações metabólicas através da ativação da via 5' AMPK, resultando na melhoria da utilização da glicose, oxidação dos AG, inibição da serina cinase (que antagoniza o sinal da insulina) e estimulação da biogénese mitocondrial (36) (39). Holand et al., demonstraram a intervenção adicional de uma via esfingolípida (EGL), na qual a adiponectina estimula a actividade celular da ceramidase, a qual interfere com a atividade apoptótica e inflamatória da ceramida. A acumulação da ceramida é crucial no desenvolvimento de IR e inflamação associada à obesidade (40), pelo que a ação da adiponectina promove a libertação de esfingosina, que é fosforilada pela esfingosina cinase, gerando o metabolito esfingosina cinase 1 (S1P), com atividade anti-apoptótica e anti-inflamatória. A ação da adiponectina através desta via reduz o conteúdo hepático de ceramida e previne a apoptose (40). A adiponectina protege contra a apoptose mediada pela caspase-8 na célula  $\beta$  (33) (40). Os autores demonstraram ainda a dependência da geração de S1P para a adiponectina ativar a via do 5'-AMPK (40), pelo que a ação das duas vias contribuirão para a proteção contra a IR. As suas propriedades anti-aterogénicas e anti-inflamatórias promovem a diminuição de marcadores inflamatórios e a inibição de moléculas de adesão ao endotélio vascular (36).

A adiponectina circula no plasma em pequenos trímeros de baixo peso molecular (90 kDa), hexâmeros de médio peso molecular (180 kDa) e multímeros de alto peso molecular (400-600 kDa), os quais, segundo muitos autores, constituem a forma ativa da

adiponectina (19) (33). A forma monomérica (30 kDa) parece estar confinada aos adipócitos (23). Os níveis altos dos multímeros de alto peso molecular e da adiponectina total estão estreitamente relacionadas com um perfil lipídico e cardiovascular mais favoráveis. (15) (36) Apesar disso, e à semelhança de outros estudos realizados (38), num estudo de *Singer and Associates* numa amostra de homens e mulheres diabéticos, os resultados demonstraram que altos níveis de adiponectina predizem um aumento do risco de todas as causas de mortalidade (36). Esta associação não diminuiu mesmo após os ajustes para os fatores demográficos, IMC, perfil glicémico, fatores de risco cardiovascular, medicação e perda de peso. Explicações para tais resultados incluem causalidade reversa ou resistência periférica à adiponectina (36). A hipótese da causalidade reversa é a melhor aceite, defendendo que elevações da adiponectina representam um mecanismo compensatório agudo ou crónico (para aumentar a sensibilidade à insulina e o metabolismo dos AG), em resposta ao stress metabólico e vascular a que o organismo está sujeito num episódio de DCV. Em tais circunstâncias, altos níveis desta adipocina deverão ser nefastos para a vasculatura (38).

Dados os efeitos anti-inflamatórios da adiponectina, é plausível que, níveis muito baixos de adiponectina predisponham a complicações pró-inflamatórias associadas a síndromes inflamatórias (sépsis), em estados de obesidade, DM tipo 2 e IR (5).

Intervenções que aumentem a sensibilidade à insulina, como a perda de peso ou tratamento farmacológico à base de tiazolidinedionas (TZD, ativadores da via PPRA- $\alpha$ ), promovem o aumento da expressão do gene da adiponectina no TA e da sua concentração plasmática (1) (11) (38).



**Figura 4 – Adiponectina: Marcador Bioquímico da Função Adipocitária.** A concentração de adiponectina encontra-se significativamente reduzida na obesidade, sendo regulada negativamente por esta e pelo padrão de distribuição de gordura visceral **(23)**. Exerce importantes efeitos na sensibilidade à insulina, através da ligação aos seus receptores específicos, reduz os níveis de AGL, melhora o perfil lipídico e o controle da glicemia e está associada a redução da apoptose e da inflamação, constituindo o preditor bioquímico mais consistente na determinação do risco de IR e DM tipo 2 **(15) (37)**.

### 2.3.1.2. Leptina

Hormona de 167 a.a derivada do adipócito (*gene ob*) (41), constitui o paradigma da função endócrina do tecido adiposo e contribui para o metabolismo energético e a saciedade, sendo que os níveis circulantes de leptina refletem diretamente a massa de tecido adiposo, estando aumentada em doentes obesos (40 a 100 ng/ml) (1) (3) (5) (6) (42).

A leptina encontra-se envolvida na regulação energética e interfere com múltiplos mecanismos neuroendócrinos e imunitários (42). O hipotálamo e o tronco cerebral integram a informação relativa à quantidade de alimento absorvido, à quantidade de energia armazenada sob a forma de gordura e aos níveis de glicose sanguíneos, de modo a regular a alimentação, o armazenamento e os gastos energéticos (3) (43). A ligação da leptina aos seus recetores hipotalâmicos, transmite informação relativa à massa de TA e depósitos energéticos existentes, com consequente libertação de neuropeptídeos anorexígenos (POMC) e redução do AGRP (funções na regulação do apetite e do metabolismo, através da ligação aos recetores da melanocortina tipo 4 (1)) e do neuropeptídeo Y, via ativação de sinal JAK/STAT. A resposta eferente é desencadeada através do sistema simpático, determinando redução do *up-take* energético e, ao mesmo tempo, aumento do gasto energético. Uma das suas ações periféricas mais relevantes é a redução da síntese e secreção de insulina, estabelecendo-se assim um eixo adipo-insular (1) (3) (5) (6) (14) (41) (42).

É atualmente conhecida a ligação entre os níveis de leptina, a obesidade e o desenvolvimento de doença metabólica. Num estudo acerca da expressão circadiana do gene da leptina (LEP) e do seu recetor no TA (LEPR), foi demonstrado que estes diferem, conforme o depósito de tecido adiposo: a expressão do LEP é superior no TAS, enquanto que a expressão LEPR ocorre maioritariamente no TAV, o que sugere o papel endócrino no TAS e autócrino/parácrino no TAV (43). A leptina é essencial no TA para regular o metabolismo do adipócito, estimular a oxidação lipídica e diminuir a lipogénese, agindo através do LEPR (43). Verificou-se que, em ratos obesos com mutação no LEPR, se encontra elevação da concentração sérica de leptina e esta se correlaciona positivamente com o peso corporal, o IMC e a massa gorda (42). Assim, em ratos com tal mutação, verifica-se resistência à ação da leptina, dado que níveis circulantes elevados não induzem a resposta esperada de diminuição da ingestão e aumento do dispêndio energético, assim como não se verifica qualquer efeito em resposta a administração

exógena de leptina (1). Pensa-se que o defeito seja dependente da limitação do seu transporte ao nível da barreira hemato-encefálica, com interrupção do eixo adipo-insular, o que gera hiperinsulinemia, IR e DM tipo 2 (1) (42). Foram identificadas proteínas que afetam negativamente a sinalização da leptina (SOCS-3 e tirosina fosfatase 1B), ao afetar a via JAK/STAT (41) (42).

Desempenha um papel importante na fertilidade (influenciando a liberação de GnRH e gonadotrofinas) e uma ação reguladora da imunidade e resposta inflamatória (ação pró-inflamatória e moduladora imunológica) (1). De fato, apesar da maior relevância dada na literatura ao seu papel na homeostasia energética, na saciedade e função reprodutiva, a leptina possui atividade pró-inflamatória, revelada em estudos que observaram que a leptina modula a ação de monócitos/macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células *natural killer*, células dendríticas e linfócitos T. Mais recentemente, demonstrou ativar células B, promovendo a secreção de adipocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6), através das vias JAK2/STAT3, P38MAPK e ERK (6) (42).

### 2.3.1.3. Resistina

Molécula de 114 a.a com propriedades pró-inflamatórias, foi originalmente descrita no lavado bronco-alveolar de ratos, e denominada “resistina” por potencialmente induzir a IR ao comprometer a tolerância à glicose e a ação da insulina. A utilização de TZD diminui os seus níveis e melhora a sensibilidade à insulina, observação que esteve na base da sua descoberta em 2001. Na DM tipo 2, os níveis de resistina rondam os 50 ng/ml (1) (3) (33) (44).

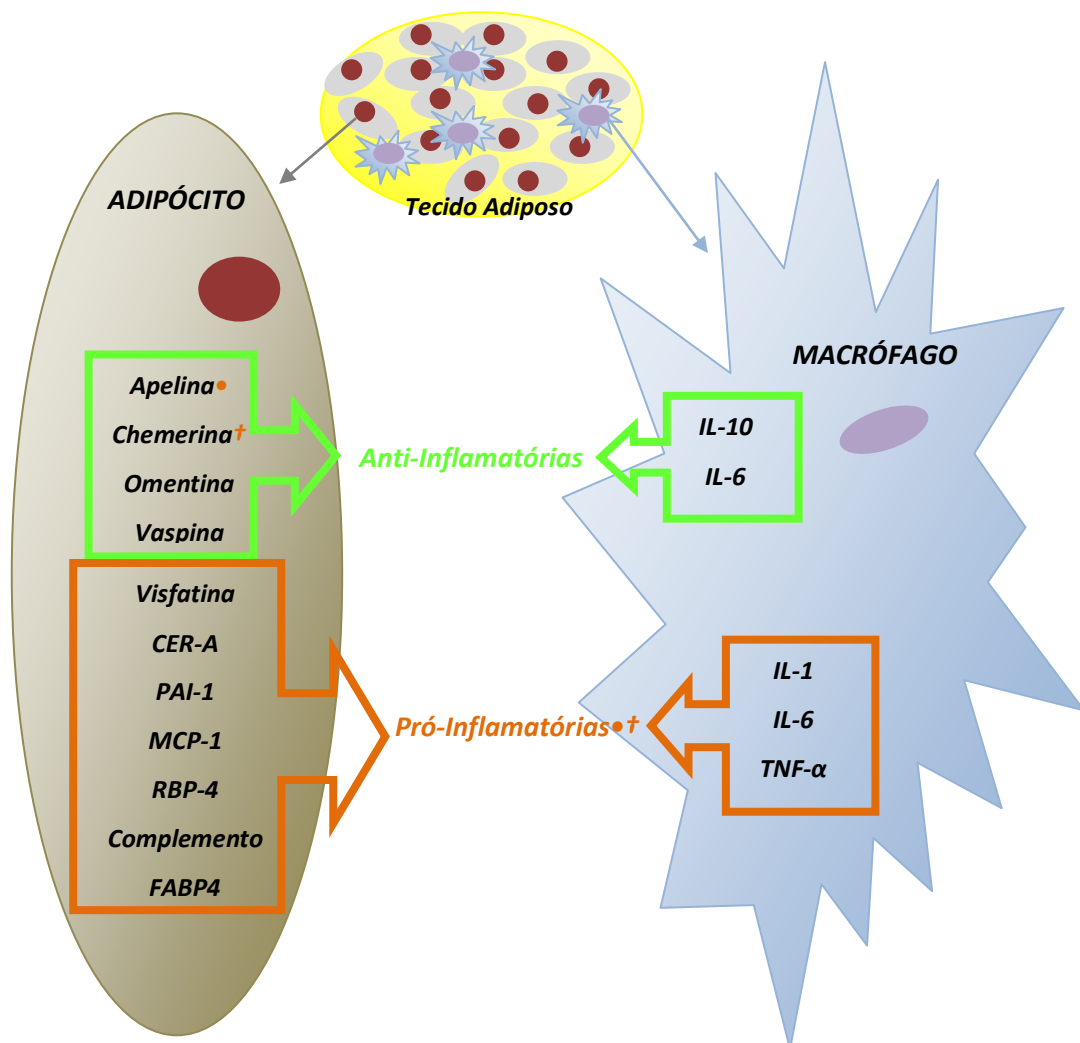
Em modelos animais concluiu-se derivar especificamente de adipócitos (maior expressão no TAV) (11) (14) (42), mas existe atualmente controvérsia entre estudos quanto à sua origem, pensando-se que, no ser humano, é principalmente expressa por macrófagos, pelo que é de esperar que os seus níveis se encontrem elevados com o aumento da adiposidade e na inflamação sistémica grave (1) (5) (33) (42). Além disso, a resistina humana foi detetada noutros tecidos, que incluem: placenta, músculo esquelético, intestino delgado, baço, estômago, timo, tiróide e útero (42).

Em modelos animais, níveis elevados de resistina são encontrados na obesidade e estão associados à IG, hiperinsulinémia e IR no fígado, músculo e TA. A resistina inibe a via AMPK no fígado (o que diminui a oxidação  $\beta$  e a produção de insulina pelo pâncreas), estimula a SOCS-3 (interfere com a sinalização normal da insulina) e afeta o metabolismo do glicogénio (1) (3) (42). Em humanos, não lhe é reconhecido um papel na homeostasia da glicose no adipócito e a relação entre a concentração de resistina e a IR é controversa (3) (5) (44). No entanto, em estudos mais recentes, é sugerido um papel na inflamação, na proliferação de adipócitos e na angiogénese, associado à atividade anormalmente elevada da JNK1. A resistina correlaciona-se positivamente com adipocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-6), assim como com outros marcadores inflamatórios (PCR e fosfolipase A2). Além disso, os níveis de resistina aumentam com a idade, o que provavelmente reflete o aumento da massa de tecido adiposo, e a redução do PA associa-se a redução da resistina sérica (1) (2) (3) (42).

A resistina revelou associar-se à gravidade de estados inflamatórios como a sépsis, choque séptico, doença coronária e artrite reumatoide. Considerando a forte associação entre inflamação e sinalização da insulina, a resistina pode estabelecer uma ligação entre inflamação, DM tipo 2 e as comorbilidades associadas (3) (42).

### 2.3.2. Adipocinas Minor

Perante a multiplicidade de adipocinas, o presente artigo destaca o papel de adipocinas *minor*, de descoberta mais recente e conhecimento mais escasso e inconsistente, com ênfase na inflamação associada à obesidade, IR e DM tipo 2 (Tabelas 1 e 2). Para comodidade de exposição, elas foram divididas de acordo com a sua atividade inflamatória.



**Figura 5 – Adipocinas *minor*: Origem Celular Primária & Propriedade Inflamatória.** A apelina, chemerina e IL-6 possuem simultaneamente atividade anti- e pró-inflamatória.



ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA	Origem/Características/Efeito
<b>Interleucinas</b>	<p><b>IL-10</b> (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Origem primária no macrófago.</li> <li>• ↑ a sensibilidade à insulina</li> <li>• ↑ a imunidade humoral</li> <li>• ↓ a dislipidemia</li> </ul> <p><b>IL-6*</b> (1) (5) (6) (11):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predominantemente produzida por macrófagos</li> <li>• 30% produzida pelo tecido adiposo</li> </ul> <p>No TM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ a captação e os depósitos de glicose (em resposta à insulina)</li> <li>• (-) Lipoproteína lipase</li> <li>• (+) Lipólise</li> <li>• (+) Produção de citocinas anti-inflamatórias</li> </ul>
<b>Apelina*</b> (2) (6) (33) (45)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Origem no TA e outros tecidos</li> <li>• ↑ a sensibilidade à insulina</li> <li>• (+) Captação de glicose</li> <li>• (+) Lipólise no TM e TA</li> <li>• Provável papel protetor na DM tipo 2: ↑ após tratamento.</li> <li>• ↑ na obesidade, com a hiperinsulinemia e na DM tipo 2, como mecanismo compensatório ao desenvolvimento de IR</li> <li>• Se excessivamente alta, (-) a secreção da insulina e (+) a hiperglicemia; nesta situação, ↓ com a perda de peso após programas alimentares ou cirurgia bariátrica e ↓ com tratamento hipoglicemiante (metformina, pioglitazona)</li> </ul>
<b>Chemerin†</b> (3) (5) (6) (18) (45)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expressa no TAV e fígado</li> <li>• Potente efeito anti-inflamatório na ativação de macrófagos que expressam o receptor da chemerina (CMKLR1), na redução da agregação de neutrófilos e monócitos e na redução de marcadores pró-inflamatórios.</li> <li>• Regula a diferenciação adipocitária</li> <li>• Modula a expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídios (GLUT-4, adiponectina)</li> <li>• ↑ a sensibilidade à insulina ( +) a captação da glicose e fosforilação do IRS-1)</li> <li>• (+) a lipólise</li> <li>• ↑ na obesidade, com a hiperinsulinemia e na DM tipo 2; nesta situação, ↓ com tratamento hipoglicemiante (metformina, pioglitazona)</li> </ul>
<b>Omentina</b> (2) (3) (6) (18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duas isoformas (1 e 2)</li> <li>• Produzida pelo TAV</li> <li>• Omentina 1 representa a forma predominante</li> <li>• (+) a sensibilidade à insulina; ↑ a captação de glicose</li> <li>• ↓ na obesidade, IR e DM tipo 2</li> <li>• Relação inversa com o SM</li> <li>• ↓ na Inflamação: (-) expressão do TNF-α; (-) adesão molecular ao endotélio ( (-) vias ERK/NFκB)</li> </ul>
<b>Vaspin</b> (2) (3) (6) (18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Origem no TAV e TAS</li> <li>• Também expresso na pele, hipotálamo, ilhéus pancreáticos e estômago</li> <li>• Inibidor da serina protease</li> <li>• ↑ a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina</li> <li>• Efeito anti-aterogênico</li> <li>• Correlação inversa com adipocinas pró-inflamatórias</li> <li>• ↑ na obesidade, IR e DM tipo 2: nesta situação, a infusão de insulina diminui a concentração plasmática de vaspin e melhora a sensibilidade à insulina</li> </ul>
<b>IL-6*</b> (6)	A IL-6 pode atuar tanto como uma citocina pró ou anti-inflamatória, dependendo do tecido e do estado metabólico.
<b>Apelina*</b> (6) (45)	Verifica-se o efeito pró-inflamatório no aumento do <i>stress</i> oxidativo hepático e da inflamação em ratos obesos. Estudos <i>in vitro</i> demonstram que no endotélio da veia umbilical de humanos, há aumento de moléculas de adesão (VCAM e ICAM) por ação da apelina, através das vias do NFκB e JNK.
<b>Chemerin†</b> (5) (6) (18) (45)	Pró-inflamatória no recrutamento e retenção de macrófagos nos locais de inflamação, na resposta ao <i>stress</i> oxidativo e na promoção de lesão vascular (papel na aterosclerose).

Tabela 1 – Adipocinas Anti-Inflamatórias. ↑ - A adipocina aumenta...; ↓ - A adipocina diminui...; (+) – A adipocina estimula...; (-) – A adipocina inibe...

ATIVIDADE PRÓ-INFLAMATÓRIA			Origem/Características/Efeito
<b>Interleucinas</b>			<p><b>IL-1</b> (1) (5) (6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(+) a destruição das células <math>\beta</math> do pâncreas</li> <li>Altera a sinalização e sensibilidade à insulina</li> </ul> <p><b>IL-6*</b> (1) (3) (5) (6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relação inversa com a sensibilidade à insulina e o transporte de glicose estimulado pela insulina.</li> <li>(-) a sinalização da insulina: no TA e fígado, compromete a ligação da insulina ao seu recetor e a fosforilação do IRS-1 (via JNK1, IKK<math>\beta</math>, NF-kB e SOCS-3)</li> <li>↑ na obesidade e DM tipo 2</li> <li>(+) a inflamação sistêmica e IR</li> <li>↓ com a redução do peso corporal</li> </ul>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (1) (3) (5) (6) (11) (28)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Produzido por macrófagos e também pelo TA e TM</li> <li>↑ em resposta à inflamação</li> <li>Possui dois recetores, tipo 1 e tipo 2, cuja sinalização ocorre através das vias p44/42 MAPK e JNK</li> <li>↑ na obesidade e está implicada na indução da IR; correlação positiva com o IMC</li> <li>Efeitos na sinalização da insulina, metabolismo da glicose e lípidos</li> <li>↓ a expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4)</li> <li>(-) a fosforilação da tirosina na cadeia <math>\beta</math> do recetor da insulina</li> <li>(-) a fosforilação do IRS-1 (TA e TM)</li> <li>(+) a apoptose das células <math>\beta</math> (via NF-kB)</li> <li>(+) a lipólise (in vitro e in vivo) e a produção de AGL, contribuindo para o aumento da produção hepática de glicose.</li> <li>(-) a produção endotelial de NO.</li> </ul>
<b>Visfatina</b> (1) (4) (11) (33) (42)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Predominantemente produzida pelo TAV, mas também produzida por macrófagos.</li> <li>Idêntica ao fator de estimulação de células pré-B (PBEF, pre-B-cell-enhancing factor)/nicotinamida fosforibosil transferase, NAMPT)</li> <li>↑ na obesidade e DM tipo 2</li> <li>Ação insulino-mimética <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></li> <li>↓ a glicemia, através da ligação e ativação do recetor da insulina</li> <li>↑ durante a inflamação e em resposta a citocinas pró-inflamatórias; por si própria, pode contribuir para processos inflamatórios, servindo como trigger para a produção de citocinas via NF-kB e JNK.</li> </ul>
<b>Componentes</b>	<b>Eixo</b>	<b>Renina-</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produção pelo TAV e TAS na obesidade</li> <li>Angiotensinogénio elevado na obesidade (relação com a HTA)</li> <li>A produção de angiotensinogénio pelo TA é regulada pelo status nutricional (↑ com o jejum)</li> <li>Angiotensinogénio: hipertrofia dos adipócitos, IR, ↑ a expressão de marcadores lipogénicos e inflamatórios</li> <li>Os adipócitos expressam recetores da angiotensina II (AT-II), cuja ativação promove a diferenciação do pré-adipócito, induz a lipogénese e ativação da proliferação endotelial</li> <li>AT-II: (+) a produção de adipocinas pró-inflamatórias pelo adipócito</li> <li>Inibição dos recetores da AT-II promove aumento da sensibilidade à insulina e baixa incidência de DM tipo 2</li> <li>A aldosterona reduz a termogénese e aumenta a IR</li> <li>Inibição do eixo renina-angiotensina produz diminuição dos marcadores inflamatórios</li> </ul>
<b>Angiotensina (CER-A/</b>			
<b>Angiotensinogénio</b> (1) (2) (46) (19)			
<b>PAI-1</b> (Plasminogen	<b>Activator</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>TA é a sua principal fonte na obesidade</li> <li>↑ na obesidade (gordura visceral)</li> <li>↑ na sequência de hiperinsulinémia e hiperglicemia: efeito causal direto na IR</li> <li>Preditor independente para o início de DM tipo 2</li> <li>↑ no SM e DM tipo 2</li> <li>Propriedades inflamatórias intrínsecas: (+) neutrófilos e a produção de citocinas pró-inflamatórias; correlação com a gravidade da sépsis</li> <li>Determinante da atividade fibrinolítica (inibidor da fibrinólise)</li> </ul>
<b>Inhibitor-1)</b> (1) (2) (5) (6) (15) (47)			

<b>MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1)</b> (5) (6) (11) (48)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Também conhecido por quimiocina CCL2</li> <li>• Produzida pelo adipócito e também por macrófagos</li> <li>• Contribui para a infiltração de monócitos, macrófagos e linfócitos no TA</li> <li>• ↑ na obesidade e DM tipo 2</li> <li>• ↑ o risco de IR e SM</li> <li>• ↑ na sépsis e prediz o desenvolvimento de IR</li> <li>• Inibe a ação da insulina e a diferenciação adipocitária</li> <li>• ↓ com a perda de peso</li> </ul>
<b>RBP-4 (Retinol Binding Protein)</b> (3) (5) (6) (49)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína de 201 a.a (21 kDa).</li> <li>• Principal transportador do retinol (vitamina A), do fígado para os tecidos periféricos.</li> <li>• Produzido pelos adipócitos, macrófagos e fígado (maior expressão).</li> <li>• Gene RBP-4 localizado no cromossoma 10.</li> <li>• ↑ na obesidade, IR e DM tipo 2</li> <li>• ↓ com a melhoria da sensibilidade à insulina.</li> <li>• A hiperprodução afeta negativamente a função das células β pancreáticas: previne a ligação da transtirretina ao seu recetor, aumenta a gliconeogénese hepática (através do aumento da expressão de fosfoenolpiruvato carboxicinase) e diminui a sinalização da insulina no músculo esquelético.</li> <li>• ↓ em doentes críticos (forte associação com a disfunção hepática, IR e mortalidade aguda).</li> <li>• Correlação inversa com GLUT-4 no fígado e músculo.</li> <li>• Correlação positiva com IMC</li> </ul>
<b>Fatores do Complemento (B, C3, D – adipsina)/ ASP (Acylation Stimulating Protein)</b> (1) (22) (19)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produzidos maioritariamente pelos adipócitos, em resposta a estímulos infecciosos ou inflamatórios.</li> <li>• Necessários os fatores B e D para a produção do C3a (a partir do C3), que é posteriormente clivado em ASP, proteína que intervém na síntese e armazenamento de TG via recetores C5L2</li> <li>• C3 associação mais forte com a IR; ↑ a infiltração de macrófagos M1</li> <li>• ASP: ↑ a lipogénese, ↑ na obesidade e DM tipo 2, ↓ com o exercício físico e a perda de peso, ↓ com a idade</li> </ul>
<b>FABP4 (fatty acid-binding protein ou proteína adipocitária 2 – aP2)</b> (18) (20) (24) (32) (50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expressa no adipócito (perfaz 8% do total de proteínas do adipócito maduro) e macrófagos: participação na resposta inflamatória, metabolismo dos lípidos e da glicose</li> <li>• Proteína citoplasmática de 14-15 kDa</li> <li>• Transportador de AG e outras substâncias lipofílicas (eicosanóides e retinóides) entre as membranas extra e intracelulares</li> <li>• ↑ na obesidade</li> <li>• Possível preditor da DM tipo 2 e SM</li> <li>• ↑ na DM tipo 2: (-) enzima estearoyl CoA (lipogénese) e ↑ a atividade da lipase hepática, promovendo aumento dos AGL</li> <li>• ↑ o risco de acidente vascular cerebral, morte e SM</li> <li>• Papel na inflamação via JNK; (-) a ação da insulina</li> <li>• Diminuição do FABP4 protege da hiperinsulinemia, hiperglicemia e IR</li> <li>• Correlação positiva com marcadores inflamatórios (PCR)</li> <li>• ↓ após cirurgia bariátrica e perda de peso, o que melhora a sensibilidade à insulina</li> </ul>

Tabela 2 – Adipocinas Pró-Inflamatórias. ↑- A adipocina aumenta...; ↓- A adipocina diminui...; (+) – A adipocina estimula...; (-) – A adipocina inibe...

### 3. REGULAÇÃO INTER-ADIPOCINAS

A IR deve ser conceptualizada como resultado da interação entre genética, ambiente, adipocinas, e seus efeitos nos órgãos com importância metabólica. Existe uma regulação inter-adipocinas, ainda que tal conhecimento seja escasso e, por vezes, contraditório, em estudos realizados *in vivo* e *in vitro*. As associações encontradas, encontram-se esquematizadas na Figura 6 (3).

A **adiponectina** suprime a produção de **TNF- $\alpha$**  e **IL-6**, antagoniza a **IL-1** e favorece a atividade anti-inflamatória da **IL-10** (1) (5). A **adiponectina** e o **TNF- $\alpha$**  controlam-se mutuamente, criando um balanço fisiológico que é perturbado na presença de excessiva ingestão calórica, pelo que com a ativação dos mecanismos inflamatórios, é diminuída a expressão da adiponectina (3). Em ratos, verificou-se que o déficit de **adiponectina** se associa a aumento do **TNF- $\alpha$**  e consequente indução de IR (15). *In vitro*, estudos revelam que a **IL-6** e o **TNF- $\alpha$**  promovem a diminuição dos níveis de mRNA da **adiponectina**, em culturas de tecido adiposo (5) (38).

A **leptina** promove a secreção de **TNF- $\alpha$** , **IL-6** e **IL-10** (vias JAK/STAT, P38MAPK e ERK) (6). É sugerido que a **leptina** suprima a expressão da **resistina** e do **RBP-4**, assim como promova o aumento da **adiponectina** em ratos com deficiência em leptina (3). Pelo contrário, verifica-se redução da adiponectina com concomitante aumento na secreção de leptina (38). O **TNF- $\alpha$**  regula igualmente a produção de **leptina** (28).

A **resistina** promove o aumento da expressão de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, incluindo **IL-1**, **IL-6**, **TNF- $\alpha$** , sugerindo o possível papel da resistina nos mecanismos pró-inflamatórios no adipócito (vias NFkB e JNK) (5) (6). A **resistina** estimula ainda a produção endotelial de **MCP-1** e outras moléculas inflamatórias, o que indica que atuará como antagonista da **adiponectina** (19).

A **apelina** e **chemerina** correlacionam-se positivamente com o **TNF- $\alpha$**  (6) (45). A concentração de **chemerina** correlaciona-se negativamente com a **omentina** 1 (18). A utilização do **TNF- $\alpha$**  recombinante revelou induzir a secreção de **chemerina** pelos adipócitos, e confirmou-se a sua correlação positiva com múltiplos marcadores de inflamação: **TNF- $\alpha$** , **IL-6**, **leptina** e **resistina** (6). A inibição da produção de **chemerina** no adipócito, reduz a expressão da **adiponectina** (3).

A **omentina** correlaciona-se positivamente com os níveis de **adiponectina**, o que sugere a sua ação promissora enquanto reguladora da sensibilidade à insulina (3) (18).

No músculo liso da parede vascular, a **omentina** inibe o **TNF- $\alpha$**  (inibição das vias p38 MAPK e JNK) (6).

A **vaspina** inibe a expressão da **leptina**, **resistina** e do **TNF- $\alpha$**  no TAV, ao passo que aumenta a expressão da **adiponectina** (3). Verifica-se ainda a sua correlação inversa com a **IL-6** (18).

A **IL-1** e o **TNF- $\alpha$**  atuam sinergicamente, e cada um favorece a produção do outro. O **TNF- $\alpha$**  encontra-se associado à diminuição da produção de **RBP-4** em adipócitos humanos, e juntamente com a **IL-6**, associa-se a aumento da expressão de **leptina**, **resistina** e **visfatina**. Paralelamente, a **leptina**, **resistina** e **visfatina**, estimulam a produção do **TNF- $\alpha$**  e da **IL-6** (3).

Através das suas propriedades pró-inflamatórias, a **visfatina** participa na ativação de leucócitos e produção de **IL-1**, **TNF- $\alpha$**  e, especialmente, **IL-6**. (5) (19) De modo inverso, a sua síntese e secreção é regulada pelo **TNF- $\alpha$**  e a **IL-6**. Verifica-se que após administração de **visfatina** recombinante, ocorre aumento da citocina anti-inflamatória **IL-10**. (42)

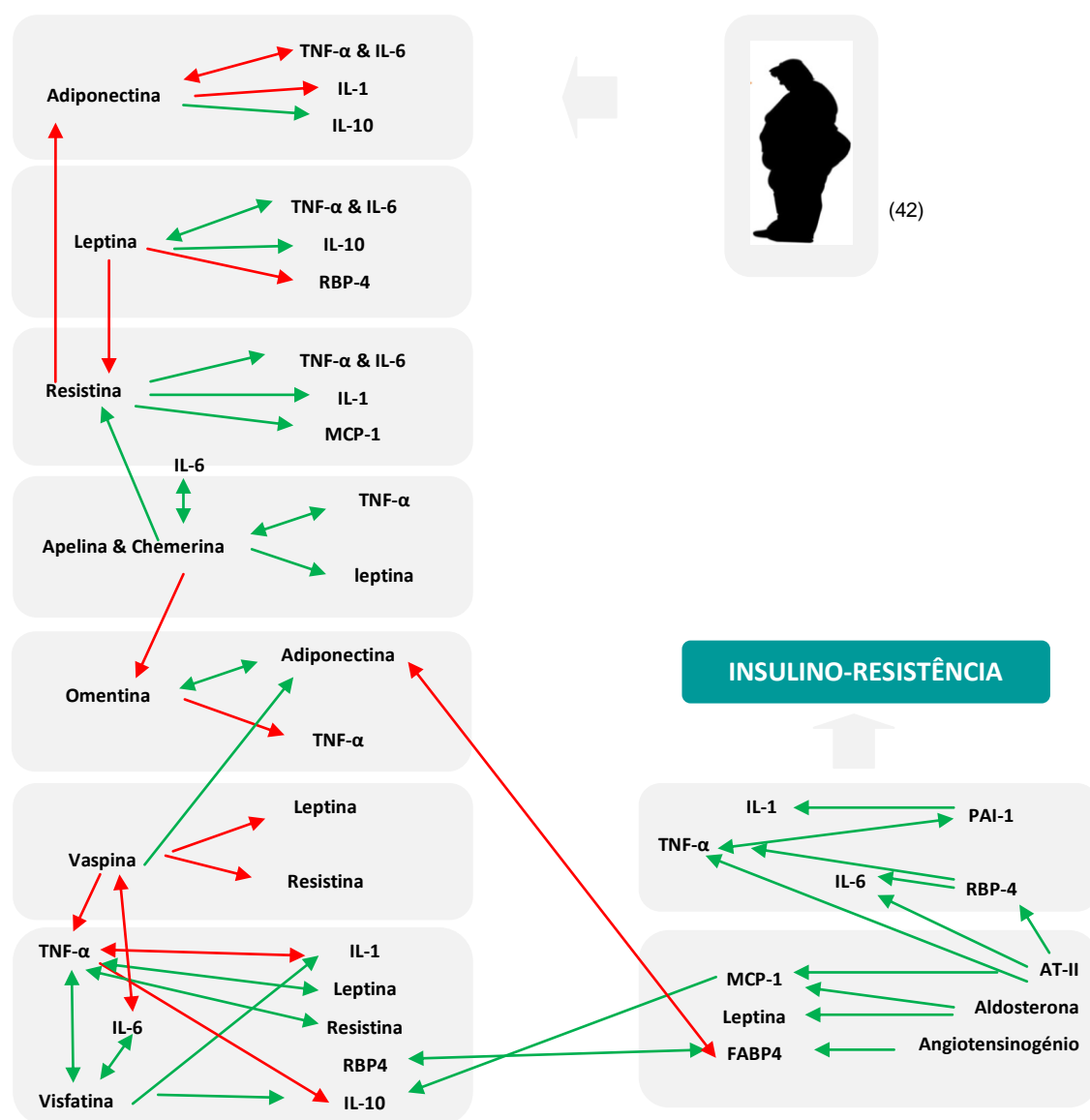
O silenciamento do gene que codifica para o **angiotensinogénio** demonstrou, num estudo de *Carrol et al.*, diminuir a expressão do **FABP4**. A **AT-II** estimula a secreção de adipocinas inflamatórias, nomeadamente, **IL-6**, **TNF- $\alpha$** , **MCP-1** e **PAI-1** (46). A **aldosterona** aumenta a produção de **leptina** e de **MCP-1** (1).

O **PAI-1** participa na resposta inflamatória aguda, possuindo propriedades pró-inflamatórias intrínsecas: atua através da ativação de neutrófilos, com consequente produção de **IL-1** e **TNF- $\alpha$**  pelos mesmos (5) (15). Estudos em adipócitos humanos sugerem que a síntese de **PAI-1** é estimulada pela **AT-II** e **TNF- $\alpha$**  (19).

O **MCP-1** encontra-se associado ao controlo positivo dos níveis de **IL-10** (5).

O **RBP-4** pode induzir a produção de **IL-6** e **TNF- $\alpha$**  em macrófagos derivados da medula óssea (5).

O **FABP4** e o **RBP-4** partilham entre si importantes propriedades moleculares, estando envolvidas nas alterações do perfil lipídico que ocorrem na disfunção metabólica. O **FABP4** e a **adiponectina** correlacionam-se negativamente, pelo que o aumento da razão FABP4/adiponectina, traduz um estado metabólico desfavorável (51).



**Figura 6 – A Complexa Regulação Inter-Adipocinas.** Setas verdes – estimula; Setas vermelhas – inibe; Setas verdes de duas pontas – correlação positiva; Setas vermelhas de duas pontas – correlação negativa. Os fatores ambientais aliados a um genótipo desfavorável, são responsáveis pela epidemia da obesidade, que resulta na desregulação da produção das adipocinas. As suas complexas interações culminarão em IR a nível periférico.

## Conclusão

A obesidade é considerada a principal causa de Insulino-Resistência e, muito provavelmente, o primeiro passo para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólico. O conhecimento dos mecanismos que coordenam a diferenciação e distribuição do tecido adiposo é crucial para compreender como ocorre o desenvolvimento da Insulino-Resistência. A expansão do tecido adiposo cria um perfil metabólico adverso, que tem por base a desregulação das inúmeras adipocinas por ele secretadas. A obesidade encontra-se também associada a um estado de inflamação crónica, com intervenção ávida do sistema imunitário. As adipocinas, além de regularem a sensibilidade à insulina e os processos fisiopatológicos envolvidos na Insulino-Resistência, contribuem para o aumento local e sistémico de células inflamatórias. Por estes motivos, o tecido adiposo tem sido um alvo clássico da biomedicina, na tentativa de se estabelecerem os fatores prognósticos para a Diabetes e as suas comorbilidades.

Atualmente, é possível que o tratamento da obesidade vá para além da simples redução do peso corporal através de programa alimentares e de exercício, graças ao grande investimento científico que se verifica nesta área da medicina. As adipocinas funcionam como marcadores para avaliação do risco de desenvolver doenças associadas à obesidade e, à medida que a investigação progride, constituem uma promessa na prevenção de tais patologias; o conhecimento sobre a ação das adipocinas na fisiologia da Insulino-Resistência conduz ao desenvolvimento de tratamentos que visam a normalização dos níveis de adipocinas.

Em suma, sabendo que as adipocinas se encontram implicadas na Insulino-Resistência, com um papel preponderante no *status* inflamatório que a caracteriza, deverão ser usadas como arma diagnóstica (doseamento das concentrações séricas) e terapêutica (normalização dos níveis/ avaliação da eficácia do tratamento) em doentes obesos. Para que tal aconteça, é indispensável que a investigação progrida, de modo a conferir maior consistência aos conhecimentos já adquiridos, ou a possibilitar a descoberta de novas moléculas com importância na fisiopatologia da obesidade, Insulino-Resistência, Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólico.

## Referências Bibliográficas

1. **Costa J. V., Duarte J. S.** Tecido Adiposo e Adipocinas. *Acta Médica Portuguesa*. 2006, Vol. 19, pp. 251-256.
2. **Athyros V. G., Tziomalos K., Karagiannis A., Anagnostis P., Mikhailidis D. P.** Should Adipokines be Considered in the Choice of the Treatment of Obesity-Related Health Problems? *Current Drugs Targets*. 2010, Vol. 11, pp. 122-135.
3. **Rabe K., Lehrke M., Parhofer K. G., Broedl U. C.** Adipokines and Insulin Resistance. *Molecular Medicine*. 2008, Vols. 14 (11-12), pp. 741-751.
4. **Iyer A., Lim J., Poudya H.I., Reid R. C., Suen J. Y., Webster J., Prins J. B., Whitehead J. P., Fairlie D. P., Brown L.** An Inhibitor of Phospholipase A2 Group IIA Modulates Adipocyte Signaling and Protects Against Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *Diabetes*. 2012, Vol. 61, pp. 2320-2329.
5. **Hillenbrand A., Weiss M., Knippschild U., Wolf A. M., Huber-Lang M.** Sepsis-Induced Adipokine Change with regard to Insulin Resistance. *International Journal of Inflammation*. 2011, Vol. 2012, p. 7 pages.
6. **Piya M. K., McTernan P. G., Kumar S.** Adipokine Inflammation and Insulin Resistance: The Role of Glucose, Lipids and Endotoxin. *Journal of Endocrinology*. 2013, Vol. 216, pp. 1-15.
7. **Bray, G. A.** Pathogenesis of Obesity. *UpToDate*. 2013.
8. **Cypess A. M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A. B., Kuo F. C., Palmer E. L., Tseng Y., Doria A., Kolodny G. M., Kahn C. R.** Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *The New England Journal of Medicine*. 2009, Vol. 360, pp. 1509-1517.
9. **Deng Y., Scherer P. E.** Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010, Vol. 1212, pp. 1-19.
10. **Coustan D. R., Jovanovic L.** Screening and diagnosis of diabetes mellitus during pregnancy. *UpToDate*. 2013.
11. **Kronenberg H.M., Melmes S., Polonsky K.S., Larsen P.K.** Williams Textbook of Endocrinology. 11<sup>a</sup>, 2008, pp. 1336-1341,1346,1568-1570.
12. **Mantzoros, C.** Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. *UpToDate*. 2013.
13. **Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L., Loscalzo J.** Harrison, Princípios de Medicina Interna. 18, Síndrome Metabólica, p. Cap. 242.
14. **Barbarroja N., Pedrera C. L., Garrido-Sanchez L., Mayas M. D., Oliva-Olivera W., Berbal-Lopez M. R., El Bekay R., Tinahones F. J.** Progression from High Insulin Resistance to Type 2 Diabetes



- Does Not Entail Additional Visceral Adipose Tissue Inflammation. *PLOS, ONE*. 2012, Vol. 7, pp. 1-11.
15. **McCulloch D. K., Robertson R. P.** Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. 2012.
16. **Liu R., Brickman W. J., Christoffel K. K., Lui X., Wang G., Arguelles L., Zhang S., Zimmerman D., Wang B., Xu X., Li Z., Xing H., Wang X.** Association of Adiposity Trajectories With Insulin Sensitivity and Glycemic Deterioration, A longitudinal study of rural Chinese twin adults. *Diabetes Care*. 2012, Vol. 35, pp. 1506-1512.
17. **Mantzoros C., Serdy S.** Insulin action. *UpToDate*. 2013.
18. **Bergmann K., Sypniewska G.** Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013, Vol. 51, pp. 177-185.
19. **Coelho M., Oliveira T., Fernandes R.** Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013, Vols. 9,2, pp. 191-200.
20. **Djoussé L., Khawaja O., Bartz T. M., Biggs M. L., Ix J. H., Ziemann S. J., Kizer J. R., Tracy R. P., Siscovick D. S., Mukamal K. J.** Plasma Fatty Acid-Binding Protein 4, Nonesterified Fatty Acids, and Incident Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2012, Vol. 35, pp. 1701-1707.
21. **Faloia E., Michetti G., De Robertis M., Luconi M. P., Furlani G., Boscaro M.** Inflammation as a Link Between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012, Vol. 2012, p. 7.
22. **N., Lumeng C.** Innate immune activation in obesity. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013, Vol. 34, pp. 12-29.
23. **Callegari F. V. R., Leite C. M., Franci J. A. A., dos Reis R. M., Ferriani R. A., de Sá M. F. S., Maranhão T. M. O.** Adiponectina: elo entre obesidade, resistência à insulina e síndrome do ovário policístico? *FEMINA*. 2009, Vol. 37, pp. 288-291.
24. **Djoussé L., Gaziano J. M.** Plasma Levels of FABP4, but not FABP3, Are Associated with Increased Risk of Diabetes. *Lipids*. 2012, Vol. 47, pp. 757-762.
25. **Frota, A.** Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida, Princípios – chave de prevenção e controle da obesidade. *Direcção Geral de Saúde*. 2007.
26. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. *Direcção Geral de Saúde*. 2012, Diabetes: Factos e Números, 2012.
27. **De Mello V. D. F., Lindstrom J., Eriksson J., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Sundvall J., Laakso M., Tuomilehto J., Uusitupa M.** Insulin Secretion and Its Determinants in the

Progression of Impaired Glucose TolerancetoType 2 Diabetes inImpaired Glucose-Tolerant Individuals. *Diabetes Care*. 2012, Vol. 35, pp. 211–217.

28. **Gormez S., Demirkan A., Atalar F., Caynack B., Erdim R., Sozer V., Gunay D., Akpinar B., Ozbek U., Buyukdevrim A. S.** Adipose Tissue Gene Expression of Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-alfa and Leptin in Metabolic Syndrome Patients with Coronary Artery Disease. *Internal Medicine*. 2011, Vol. 50, pp. 805-810.

29. **Sérgio A., Correia F., Breda J., Medina J. L., Carneiro M., de Almeida M. D. V., Dias T.** Programa Nacional de Combate à Obesidade. *Direcção-Geral da Saúde. Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas*. 2005, p. 24.

30. **McNeely M. J., Shofer J. B., Leonetti D. L., Fujimoto W. Y., Boyko E. J.** Associations Among Visceral Fat, All-CauseMortality, and Obesity-RelatedMortality in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2012, Vol. 35, pp. 296–298.

31. **Bertola A., Ciucci T., Rouseau D., Bourlier V., Duffaut C., Bonnafous S., Blin-Wakkach C., Anty R., Iannelli A., Gugenheim J., Tran A., Bouloumié A., Gual P., Wakkach A.** Identification of Adipose Tissue Dendritic Cells Correlated With Obesity-Associated Insulin Resistance and Inducing Th 17 Responses in Mice and Patients. *Diabetes*. 2012, Vol. 61, pp. 2238-2247.

32. **Tuncman G., Erbay E., Hom X., De Vivo I., Campos H., Rimm E. B., Hotamisligil G. S.** A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006, Vol. 103, pp. 6970–6975.

33. **Dunmore S. J., Brown J. E. P.** The Role of Adipokines in Beta-Cell Failure of Type 2 Diabetes. *Journal of Endocrinology*. 2013, Vol. 216, pp. 37-45.

34. **Stefanovic-Racic M., Yang X., Turner M. S., Sell B., Stolz D. B., Sumpter T. L., Sipula I. J., Dedousis N., Scott D. K., Morel P. A., Thomson A. W., O'Doherty R. M.** Dendritic Cells Promote Macrophage Infiltration and Comprise a Substantial Proportion of Obesity-Associated Increases in CD11c+ Cells in Adipose Tissue and Liver. *Diabetes*. 2012, Vol. 61, pp. 2330-2339.

35. **Mothe-Satney I., Filloux C., Amghar H., Pons C., Bourlier V., Galitzky J., Grimaldi P. A., Féral C. C., Bouloumié A., Van Obberghen E., Neels J. G.** Adipocytes Secrete Leukotrienes. *Diabetes*. 2012, Vol. 61, pp. 2319-2012.

36. **Singer J. R., Palmas W., Teresi J., Weinstock R., Shea S., Luchsinger J. A.** Adiponectin and All-Cause Mortality in Elderly People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012, Vol. 35, pp. 1858-1863.

37. **Li S., Shin H. J., Ding E. L., van Dam R. M.** Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. *Journal of the American Medical Association*. 2009, Vol. 302, pp. 179-188.
38. **Naved S., Scott M. N.** Adiponectin, Diabetes, and Coronary Heart Disease in Older Persons: Unraveling the Paradox. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2008, Vol. 93, pp. 3299-3301.
39. **Lancaster G. I., Febbraio M. A.** Adiponectin springs into action. *Nature Medicine*. 2011, Vol. 17, pp. 37-38.
40. **Holland W., Miller R., Wang Z., Sun K., Barth B., Bui H., Davis K., Bikman B., Halberg N., Rutkowski J., Wade M., Tenorio V., Kuo M.S., Brozinick J., Zhang B., Birnbaum M., Summers S., Scherer P.E.** The Pleiotropic Actions of Adiponectin are Initiated via Receptor-Mediated Activation of Ceramidase Activity. *Nature Medicine*. 2011, Vol. 17, pp. 55-63.
41. **Bray, G. A.** Physiology of leptin. *UpToDate*. 2013.
42. **AL-Suhaimi E. A., Shehzad A.** Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *European Journal of Medical Research*. 2013, Vol. 18, pp. 1-3.
43. **Abellán P. G., Santos C. G., Madrid J. A., Milagro F. I., Campion J., Martínez J. A., Luján J. A., Ordovás J. M., Garaulet M.** Site-specific circadian expression of leptin and its receptor in human adipose tissue. *Nutrición Hospitalaria*. 2011, Vol. 26, pp. 1394-1401.
44. **Sentinelli F., Romeo S., Arca M., Filippi E., Leonetti F., Banchieri M., Di Mario U., Baroni M. G.** Human Resistin Gene, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002, Vol. 51, pp. 860-862.
45. **Shan Y., Ying Z., Mei-zhen L., Hua X., Qian W., Jun S., Peng L., Li Z., Qian L., Qing-xian H., Kun W., Wei-kai H.** Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2012, Vol. 125(19), pp. 3440-3444.
46. **Carroll W. X., Kalupahana N. S., Booker S. L., Siriwardhana N., Le Mieux M., Saxton A. M., Moustaid-Moussa N.** Angiotensinogen gene silencing reduces markers of lipid accumulation and inflammation in cultured adipocytes. *Frontiers in Endocrinology*. 2013, Vol. 4, pp. 1-12.
47. **Schneider D. J., Sobel B. E.** PAI-1 and Diabetes: A Journey From the Bench to the Bedside. *Diabetes Care*. 2012, Vol. 35, pp. 1961-1967.
48. **Inadera, Hidekuni.** The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *International Journal of Medical Sciences*. 2008, Vol. 5, pp. 248-262.
49. **Kotnik P., Fischer-Povovszky P., Wabitsch M.** RBP4: a controversial adipokine. *European Journal of Endocrinology*. 2011, Vol. 165, pp. 703-711.

50. **Cabre A., Lázaro I., Plana N., Ferre R., Merino J., Masana L.** Concentraciones plasmáticas de FABP4 y evolución del síndrome metabólico. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2010, Vol. 22(6), pp. 247-255.

51. **Cabré A., Lázaro I., Girona J., Manzanares J. M., Marimón F., Plana N., Heras M., Masana L.** Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *Journal of Lipid Research*. 2008, Vol. 49(8), pp. 1746-51.